



# Immunogenetic analysis of natural killer cell surface antigens

著者	Kasai Masataka
内容記述	Thesis--University of Tsukuba, D.Sc.(A), no. 54, 1980. 3. 25
発行年	1980
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/5733">http://hdl.handle.net/2241/5733</a>

氏名(本籍)	葛	西	正	孝	(東京都)
学位の種類	理	学	博	士	
学位記番号	博	甲	第	54	号
学位授与年月日	昭和	55	年	3	月
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当				
審査研究科	生物科学研究科 生物物理化学専攻				
学位論文題目	Immunogenetic Analysis of Natural Killer Cell Surface Antigens (Natural Killer細胞膜抗原の免疫遺伝学的解析)				
主査	筑波大学教授	理学博士	鈴木	恕	
副査	筑波大学教授	理学博士	内藤	豊	
副査	筑波大学教授	理学博士	柳沢	嘉一郎	
副査	筑波大学教授	理学博士	渡辺	良雄	

### 論文の要旨

Natural Killer (NK) 細胞は非免疫動物やヒトのリンパ系器官にあって腫瘍細胞やトランスフォーム細胞を *in vitro* で特異的に破壊する能力をもつ細胞として知られ、癌免疫療法の立場からも注目されているリンパ球である。しかし、T細胞やB細胞にみられるような明確な表面抗原や確実にNK細胞と反応する抗血清が未発見であるため、この細胞の発生分化や生体内での役割は不明のままに残されている。

本研究は免疫血清学的手段によってマウスNK細胞の表面抗原を解析し、さらにその結果に基づいてNK細胞を高度に濃縮し、*in vivo* の腫瘍増殖抑制を直接的に検討したものである。

1. Ly 5 抗原がNK細胞抗原であることの証明：近交系マウスでは、Ly 5 抗原はLy 5.1かLy 5.2のいずれかの表現型をとり、T細胞の特異的マーカーと考えられてきた。しかし、骨髓にも少数のLy 5 陽性細胞があることも指摘されており、NK細胞や未熟リンパ球にもこの抗原が表現されている可能性があった。

各種近交系マウスのリンパ系器官細胞のNK活性は、抗Ly 5.1または抗Ly 5.2抗血清と補体によってそれぞれ特異的に著しく減少した。この抗原の遺伝子座のみ異なるマウスのNK細胞でも、それぞれ抗Ly 5.1か抗Ly 5.2抗血清と補体による特異的な活性消失が認められ、また抗Ly 5.1抗血清のNK活性消去能はLy 5.1<sup>+</sup>の胸腺細胞により吸収されるが、Ly 5.2<sup>+</sup>の細胞で吸収されなかった。これらの結果はLy 5 遺伝子がNK細胞膜に表現されていることを証明する。

ヌードマウスでも高いNK活性が認められ、かつ抗Ly 5.1 抗血清と補体による特異的な活性阻害がみられた。Ly 5 抗原はT細胞に特異なものではなく、従来の認識は数的に検出不能であったLy 5 陽性細胞がNK活性の如き生物学的機能によって検出され得たものと解すれば矛盾はない。

また、抗Ly 5 抗血清は補体なしでもNK活性を特異的に阻害した。NK細胞と腫瘍の結合阻害によるものでもないので、Ly 5 抗原はNK細胞の活性に関与する表面構造に近接するかまたはその一部であろう。なお、NK非感受性腫瘍で免疫誘導したTキラー細胞もLy 5 陽性であるが、その活性は抗Ly 5 抗血清で阻害されない。

Thy-1 抗原などと同様、胸腺環境下で誘導されるLy 5 抗原が、その発生に胸腺を必要としないNK細胞に発現される機序は今後の問題である。

2. NK細胞と糖脂質：マウス脳組織に対するウサギ抗B A T (Brain-Associated T-Cell抗原) 抗血清は従来知られた作用の他に抗NK活性を示すことを明らかにした。本抗血清は種々の抗体を含むが、中性糖脂質のアシアロGM<sub>1</sub>に対する抗体価が高く、また抗NK活性は本抗原によって最も効果的に吸収された。抗アシアロGM<sub>1</sub>抗血清はヌードマウスを含む近交系マウスのNK活性を補体存在下で消去した。ただし、Tキラー細胞には無効であった。従って、NK細胞表面にアシアロGM<sub>1</sub>または類似の糖鎖をもつ分子が高密度に表現されると判断される。

3. NK細胞の生体内作用に関する証明：NK細胞を抗Ly 5.1 抗血清によって選択濃縮し、それを腫瘍細胞とともにマウスに皮下移植する試験を行い、NK細胞が同系腫瘍の増殖を強く抑制し、またその抑制能が抗Ly 5 抗血清で消失することを明らかにした。

## 審 査 の 要 旨

骨髄・胸腺・リンパ節・脾臓などのリンパ系器官の協同によって成立する諸種のリンパ球の分化と作用の機構解明は免疫生物学として現代生物学の重要な領域をなしている。非免疫の正常動物、特に脾臓に多く存在し、*in vitro*で特異的に腫瘍細胞を破壊する活性をもち、また既知のB細胞・T細胞・マクロファージとは異なる小型リンパ球として報告されたNK細胞は、近交系マウスのNK活性と腫瘍抵抗性との相関、ウイルス感染やインターフェロン投与による活性上昇等の観察もあって大いに注目されてきた。しかし、このリンパ球サブセットを特徴づけるマーカーが発見されていないため、その分化や生体内機能は不明であった。

本研究は、数年来内外の研究者が求めてきたところのNK細胞に表現される抗原を2種も明らかにし、また*in vitro*でのみ知られたNK活性が*in vivo*の腫瘍抵抗性に関与することを初めて直接的に示したものであり、極めて重要な貢献である。この成果は、NK細胞を含む未詳のリンパ系細胞の個体および系統発生の追求を可能にし、またウイルスやインターフェロンによるNK活性増大の機作、遺伝的腫瘍抵抗性とNK細胞との関連等の解明に貴重な手掛りを与え、基礎・応用両面の発展に大いに寄与するものである。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。